

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of:

KOLTER et al.

Serial No. Not Assigned

Filed:

)
)
)
)
)
)
)

New Application

For: SOLID ORAL DOSAGE FORMS WITH DELAYED RELEASE OF ACTIVE
INGREDIENT AND HIGH MECHANICAL STABILITY

1c996 U.S. PTO
09/811546
03/20/01

CLAIM TO PRIORITY

Hon. Commissioner of Patents
and Trademarks
Washington, D.C. 20231

Sir:

The benefit of the filing date of the following prior foreign application filed in Germany under the International (Paris) Convention for the Protection of Industrial Property (Stockholm Act July 14, 1967) is hereby requested and the right of priority provided in 35 U.S.C. 119 is hereby claimed.

Germany: 100 15 479/4

Filed : March 29, 2000

A certified copy of the priority document is attached.

Respectfully submitted,

KEIL & WEINKAUF



Herbert B. Keil
Reg. No. 18,967

1101 Connecticut Avenue, N.W.
Washington, D.C. 20036
(202) 659-0100



JC996 U.S. PTO

09/811546



03/20/01

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 100 15 479.4

Anmeldetag: 29. März 2000

Anmelder/Inhaber: BASF Aktiengesellschaft,
Ludwigshafen/DE

Bezeichnung: Feste orale Darreichungsformen mit retardier-
ter Wirkstofffreisetzung und hoher mechanischer
Stabilität

IPC: A 61 K, A 61 P

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ur-
sprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 18. Januar 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Patentansprüche

1. Orale Darreichungsformen mit retardierter Wirkstoff-
5 freisetzung und hoher mechanischer Stabilität, enthaltend
- a) einen oder mehrere Wirkstoffe
- b) eine~~r~~ formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und
10 Polyvinylpyrrolidon
- c) wasserlöslichen~~n~~ Polymeren~~n~~ oder nieder- oder hoch-
molekularen~~n~~ lipophilen~~n~~ Zusatzstoffe
- 15 d) sowie weitere, übliche Hilfsstoffe.
2. Orale Darreichungsformen gemäß Anspruch 1, dadurch gekenn-
zeichnet, daß das Verhältnis Polyvinylacetat und Polyvinyl-
pyrrolidon 6:4 bis 9:1 beträgt.
- 20 3. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, daß eine formulierte Mischung aus
Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2
eingesetzt wird.
- 25 4. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3,
dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Darreichungs-
formen um Tabletten, Extrudate, Pellets oder Granulate
handelt.
- 30 5. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4,
dadurch gekennzeichnet, daß ein wasserlösliches oder
wasserunlösliches retardierendes Coating auf die orale
Darreichungsform aufgebracht wird.
- 35 6. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5,
dadurch gekennzeichnet, daß die wasserlöslichen bzw.
lipophilen Polymere ausgewählt sind aus der Gruppe der:
Polyvinylalkohole, Polyethylenglykole, Polyoxyethylen-Poly-
40 oxypropylen-Blockpolymerisate, Polyvinylpyrrolidone sowie
Derivate, Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymere, vorzugs-
weise Polyethylenglykolen, Polyvinylpyrrolidonen, Vinyl-
acetat-Vinylpyrrolidon-Copolymeren oder Maltodextrinen,
sowie Salzen davon.
- 45

2

7. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die wasserlöslichen quellenden Polymere ausgewählt sind aus der Gruppe der: Alginat, Pektine, Galactomannane, Carrageenane, Dextran, Curdlan, Pullulan, Gellan, Chitin, Gelatine, Xanthane, Hemicellulosen, Cellulosederivate wie Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Stärke-derivate wie Carboxymethylstärke, abgebaute Stärke, Polyacrylsäure, Polymethacrylsäure, Acrylsäure-Methacrylsäure-Copolymere, sowie Salzen davon.
8. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß die lipophilen Zusatzstoffe ausgewählt sind aus der Gruppe der: Cellulosederivate wie Ethylcellulose, Celluloseacetat, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetatsuccinat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Acrylatester-Methacrylatester-Copolymerisate insbesondere Methylmethacrylat-Ethylacrylat-Copolymere, Ammonio-Methacrylate-Copolymer Typ A und Typ B, Methacrylsäure-Acrylsäureester-Copolymere insbesondere Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymere, Fettalkohole wie Stearylalkohol, Fettsäure wie Stearinsäure, Fettsäureester und Fettalkoholester, Glyceride, Wachse, Lecithin.
9. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie mittels Direktverpressung, Extrusion, Schmelzextrusion, Pelletierung, Kompaktierung, Feuchtgranulierung hergestellt werden.
10. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß als übliche Hilfsstoffe Bindemittel, Streckmittel/Füllstoffe, Sprengmittel, Schmiermittel, Fließmittel, Farbstoffe, Stabilisatoren wie Antioxidantien, Netzmittel, Konservierungsmittel, Formentrennmittel, Aromen und Süßstoffe eingesetzt werden.
11. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß die formulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon in einem Anteil von 10 bis 80 %, bezogen auf das Tablettengesamtgewicht, vorliegt.
12. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die wasserlöslichen Polymere und/oder die lipophilen Zusatzstoffe in einem Anteil von

3

1 bis 40 %, bezogen auf das Tablettengesamtgewicht, vorliegen.

13. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 11,
5 dadurch gekennzeichnet, daß als wasserlösliche Polymere Hydroxypropylmethylcellulosen eingesetzt werden.
14. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 12,
10 dadurch gekennzeichnet, daß als wasserlösliche Polymere Polyvinylpyrrolidone oder Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymere eingesetzt werden.
15. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 14,
15 dadurch gekennzeichnet, daß es sich um eine Manteltablette mit wirkstoffreichem Kern handelt.
16. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 15,
20 dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoffe Nahrungs-ergänzungs- oder Zusatzstoffe, Vitamine, Mineralstoffe oder Spurenelemente oder pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.
17. Orale Darreichungsformen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 16,
25 dadurch gekennzeichnet, daß sie als Wirkstoffe pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.
18. Darreichungsform gemäß einem der Ansprüche 1 bis 17, dadurch
gekennzeichnet, daß der pharmazeutische Wirkstoff ausgewählt
ist aus der Gruppe der Benzodiazepine, Antihypertensiva,
30 Vitamine, Cytostatika, Anästhetika, Neuroleptika, Antidepressiva, Antibiotika, Antimykotika, Fungizide, Chemotherapeutika, Urologika, Thrombozytenaggregationshemmer, Sulfonamide, Spasmolytika, Hormone, Immunglobuline, Sera, Schilddrüsentherapeutika, Psychopharmaka, Parkinsonmittel und andere Antihyperkinetika, Ophthalmika, Neuropathiepräparate,
35 Calciumstoffwechselregulatoren, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Lipidsenker, Lebertherapeutika, Koronarmittel, Kardiaka, Immuntherapeutika, regulatorische Peptide und ihre Hemmstoffe, Hypnotika, Sedativa, Gynäkologika, Gichtmittel, Fibrinolytika, Enzympräparate und Transportproteine,
40 Enzyminhibitoren, Emetika, Durchblutungsfördernde Mittel, Diuretika, Diagnostika, Corticoide, Cholinergika, Gallenwegstherapeutika, Antiasthmatica, Broncholytika, Betarezeptorenblocker, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer, Arteriosklerosemittel, Antiphlogistika, Antikoagulantia, Antihypotonika,
45 Antihypoglykämika, Antihypertonika, Antifibrinolytika, Antiepileptika, Antiemetika, Antidota, Antidiabetika, Antiarrhythmika, Antianämika, Antiallergika, Anthelmintika,

Analgetika, Analeptika, Aldosteronantagonisten, Abmagerungsmittel.

19. Arzneimittel zur verzögerten Wirkstofffreisetzung, dadurch
5 gekennzeichnet, daß es sich um eine orale Darreichungsform
gemäß einem der Ansprüche 1 bis 18 handelt.
20. Verwendung der oralen Darreichungsformen gemäß einem der
Patentansprüche 1 bis 17 zur Herstellung von Arzneimitteln
10 mit verzögerter Wirkstofffreisetzung.
21. Verwendung der oralen Darreichungsformen gemäß einem der
Ansprüche 1 bis 17, zur verzögerten Wirkstofffreisetzung von
Nahrungsergänzungs- oder Zusatzstoffen, Vitaminen, Mineral-
15 stoffen oder Spurenelementen.

20

25

30

35

40

45

Feste orale Darreichungsformen mit retardierter Wirkstofffreisetzung und hoher mechanischer Stabilität

5 Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft feste orale Darreichungsformen mit retardierter Wirkstofffreisetzung bei gleichzeitig hoher mechanischer Stabilität, enthaltend neben einer vorformulierten

10 Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon noch weitere wasserlösliche Polymere oder lipophile Zusatzstoffe.

Retardierte Darreichungsformen gewinnen eine immer größere Bedeutung, zum einen, weil die Verabreichungshäufigkeit reduziert

15 werden kann und zum anderen, weil sie zu einer Reduzierung der Blutspiegelschwankungen führen. Der kleinere maximale Blutspiegel kann die Schwere von dosisabhängigen Nebenwirkungen verringern und so beispielsweise bei Arzneimitteln die Verträglichkeit verbessern. Die größere minimale Plasmakonzentration erhöht die

20 Wirksamkeit besonders von Wirkstoffen, bei denen eine bestimmte Konzentrationsschwelle nicht unterschritten werden sollte.

Die gewünschte protahiert-kontrollierte Wirkstofffreigabe kann durch die Einbettung des Wirkstoffes in eine inerte Matrix

25 erfolgen. Solche (Retard-)Matrixtabletten werden in der Regel durch Direktverpressung der entsprechenden Pulvermischung oder durch vorgeschaltete Granulation mit anschließender Komprimierung hergestellt. Eine weitere Möglichkeit zur Herstellung einzel-

30 Nach dem Verpressen oder Extrudieren bildet die Plastmasse ("Matrixretardierungsmittel") den porösen zusammenhängenden Gerüstkörper in dem der (die) Wirkstoff(e) homogen verteilt vorliegen. An die dafür geeigneten Gerüstbildner ("Matrixretardierungsmittel") stellt man die für die entsprechende

35 Verarbeitungstechnologie (v.a. Direkttablettierung) notwendigen physikalisch-chemischen Anforderungen, u.a. gute Fließfähigkeit und gute Verpreßbarkeit.

Das Verfahren der Direkttablettierung stellt einen vergleichs-

40 weise einfachen, preiswerten und zeitsparenden Prozeß insbesondere bei der Arzneiformherstellung dar und bietet dadurch der pharmazeutischen Industrie viele Vorteile. Zudem lassen sich durch die Direkttablettierung auch hitze- und/oder feuchtigkeits-

empfindliche Wirkstoffe verarbeiten.

2

Generelle Anforderungen an einen Hilfsstoff für die Herstellung von direkttablettierbaren Retardmatrixtabletten sind demnach:

- gute Fließfähigkeit
- 5 - hohe plastische Verformbarkeit
- geringe Entmischungstendenz in der Tablettiermischung
- 10 - Ausbildung einer ausreichend mechanisch stabilen Matrix für Lagerung, Transport und Anwendung
- gutes Retardierungspotential
- 15 - Retardierung unabhängig von pH-Wert, Ionenstärke, mechanischer Beanspruchung
- inertes Verhalten gegenüber sämtlichen Wirkstoffen
- 20 Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel®), der bisher am häufigsten für Matrixtabletten eingesetzte Hilfsstoff, zeigt den deutlichen Nachteil einer schlechten Fließfähigkeit, einer niedrigen Plastizität und einer schlechten Verpreßbarkeit.
- 25 Andere zur Matrixretardierung übliche Hilfsstoffe sind z.B. Hydroxypropylcellulose, Xanthan und Alginsäure. Insgesamt sind bei Einsatz der bisher zur Matrixretardierung üblichen Hilfsstoffe folgende Probleme offensichtlich:
- 30 - schlechte Fließfähigkeit
- schlechte Verpreßbarkeit
- Klebeneigung
- 35 - Ungünstige Beeinflussung des Wirkstofffreisetzungsprofils durch Einflüsse wie pH-Wert, Ionenstärke und mechanische Beanspruchung usw.
- 40 - Chargenvariabilität mit einhergehender Änderung der Produkteigenschaften insbesondere bei Produkten natürlichen Ursprungs.

Tabletten sollten mechanisch sehr stabil sein, weil sonst Abrieb
45 und Bruch während der weiteren Verarbeitung, z.B. bei Coating und Verpackung, entstehen.

3

- Die Beurteilung der Erosionsstabilität für Matrixretardformulierungen ist insofern von Bedeutung, da z.B. die Peristaltik des Magen- und Darmtraktes die Freigabecharakteristik maßgeblich beeinflussen kann. Gerade bei Methocel® mit quellungs-
- 5 kontrollierter Retardierungsmatrix könnten beispielsweise durch Reibung mit Nahrungsbestandteilen die gequollenen Polymer-schichten unkontrollierbar abgeschliffen werden, was einer kontrollierten Matrixretardierung widerspricht. Eine in-vitro - in-vivo Korrelation ist so äußerst fraglich.
- 10 Inerte Matrixbildner wie z.B. Ethylcellulose, Ammoniummethacrylat-Copolymer (Eudragit® RS oder RL), Stearylalkohol und Stearinsäure zeigen ebenfalls zahlreiche Nachteile wie schlechte Fließfähigkeit, schlechte Verpreßbarkeit, Klebeneigung, Beein-
- 15 flussung der Wirkstofffreisetzung durch pH-Wertänderungen und Chargenvariabilität. Hinzu kommt, daß durch die hohe Lipophilie einiger dieser Stoffe Wirkstoffe in der Matrix zum Teil vollständig eingeschlossen werden, wodurch keine vollständige Freisetzung der gesamten Dosis erfolgt. Dies ist insbesondere bei
- 20 der Verwendung für Arzneimittel nicht akzeptabel.

- Die formulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon ist, da es sich um eine innige Verbindung eines lipophilen mit einem hydrophilen Polymer handelt, für die
- 25 Retardierung besser als die oben genannten Stoffe geeignet. Solche Kombinationen sind beschrieben in US-Patent 5,490,990.

- Arzneistoffmatrices auf Basis einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon bilden während der Magen-
- 30 Darm-Passage nach und nach feine Poren, durch die der Arzneistoff langsam hindurchdiffundiert. Die inerte, wirkstofffreie Hilfsstoffmatrix wird dann unverändert mit den Faeces ausgeschieden. Damit geschieht die Freigabe des Wirkstoffes weitgehend unabhängig von äußeren Faktoren wie Füllungsgrad des Magens, Darmmotilität usw.
- 35 Die diffusionskontrollierte Freigabe aus solchen Matrices kann mathematisch mit folgender Gleichung beschrieben werden:

$$Q = \sqrt{\frac{D \cdot \epsilon}{\tau} \pm (2 \cdot A \pm \epsilon \cdot C_s) \cdot C_s \cdot \sqrt{t}}$$

40

- Die formulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon vereint eine hohe mechanische Stabilität bei gleichzeitiger guter Retardierung. Die exzellenten Fließeigenschaften
- 45 und die hohe Plastizität ermöglichen eine Verarbeitung von ansonsten kritischen Tablettiermischungen. Als synthetisches Produkt entfallen selbstverständlich die Nachteile eines Natur-

produktes, wie schwankende Produktqualitäten durch Chartgeninhomogenität.

- Die Einstellung der Wirkstofffreisetzung muß prinzipiell bei
- 5 jedem Wirkstoff individuell erfolgen, da sie sich an den pharmakologischen, biochemischen und physiko-chemischen Eigenschaften des Wirkstoffes und der gewünschten Wirkdauer orientieren muß. Es ist bekannt, daß die Wirkstofffreisetzung durch eine Erhöhung oder Erniedrigung des Anteils an der formulierten Mischung aus
- 10 Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon verändert werden kann. Bei verschiedenen Wirkstoffen führt diese Variationsmöglichkeit nicht zu einem befriedigenden Ergebnis. Außerdem verändert sich dabei immer die Größe einer Tablette.
- 15 Bei schwerlöslichen Wirkstoffen würde eine recht geringe Menge an der formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon zur Retardierung ausreichen, jedoch sind die Schwankungen in der Freisetzung von Tablette zu Tablette recht groß, da der Gerüstaufbau Zufälligkeiten unterworfen ist und
- 20 die mechanische Stabilität der Tablette schlecht ist. Die Einarbeitung einer größeren Menge an der formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon wäre wünschenswert.

- Bei anderen Wirkstoffen stört die etwas zu schnelle anfängliche
- 25 Freisetzung, da bei nicht quellenden Gerüstmatrices die Freisetzung nach dem "Wurzel-t-Gesetz" erfolgt. Es wäre daher wünschenswert, diese schnelle anfängliche Freisetzung durch Zumischungen zur Tablettenrezeptur zu verringern, ohne daß die Vorteile der Polyvinylacetat - Polyvinylpyrrolidon - Matrix
- 30 verlorengehen.

- Bei sehr leicht wasserlöslichen Wirkstoffen ist die Freisetzung aus einer Polyvinylacetat - Polyvinylpyrrolidon - Matrix oft recht schnell, bzw. es werden große Mengen an Polyvinylacetat -
- 35 Polyvinylpyrrolidon benötigt, die die Form stark vergrößern und schwer schluckbar machen. Solche Stoffe können bisher mit diesem Retardierungsmittel nur schlecht retardiert werden.

- Möglichkeiten zur Einstellung dieser Freisetzungsprofile unter
- 40 Erhalt des Gerüsts und der mechanischen Stabilität sind bisher nicht bekannt.

- Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, eine feste orale Darreichungsform mit retardierter Wirkstofffreisetzung
- 45 bei gleichzeitig hoher mechanischer Stabilität zu entwickeln.

5

Die Aufgabe wurde erfindungsgemäß gelöst durch orale Darreichungsformen mit retardierter Wirkstofffreisetzung und hoher mechanischer Stabilität enthaltend

- 5 (a) einen oder mehrere Wirkstoffe
- (b) eine formulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon
- 10 (c) wasserlösliche Polymere oder nieder- oder hochmolekulare lipophile Zusatzstoffe
- (d) sowie weitere, übliche Hilfsstoffen.
- 15 Bevorzugt werden die Darreichungsformen für pharmazeutische Wirkstoffe eingesetzt. Sie können aber auch für jeden anderen Wirkstoff, bei dem eine verzögerte Freisetzung erwünscht ist eingesetzt werden.
- 20 Durch den Zusatz an wasserlöslichen Polymeren oder lipophilen Zusatzstoffen kann die Freisetzung in fast beliebigen Grenzen variiert werden, bei gleichzeitig guter Fließfähigkeit der Tablettiermischung, hoher Bruchfestigkeit und niedrigem Abrieb der Tabletten. Durch den Zusatz von niedrigviskosen, nicht-
- 25 quellenden wasserlöslichen Polymeren, wie Polyvinylalkohole, Polyethylenglykole, Polyoxyethylen-Polyoxypropylen-Blockpolymerisate, Polyvinylpyrrolidone sowie Derivate, Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymere, vorzugsweise Polyethylenglykolen, Polyvinylpyrrolidon, Vinylacetat-Vinylpyrrolidon-Copolymeren
- 30 oder Maltodextrinen, kann die Wirkstofffreisetzung beschleunigt werden.
- Diese Zusatzstoffe werden in Konzentrationen von 1 bis 40 %, bevorzugt von 2 bis 30 % bezogen auf das Tablettengesamt-
- 35 gewicht eingesetzt. Dies ist erforderlich bei sehr niedrig dosierten Wirkstoffen, wo die zum Gerüstaufbau erforderliche Menge an formulierter Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon eine zu starke Retardierung mit sich bringt. Ferner auch bei schwerlöslichen Wirkstoffen, bei denen niedrige
- 40 Mengen an Retardierungsmittel zwar zu einer verzögerten Freisetzung führen, aber der Gerüstaufbau unvollständig ist, starken Schwankungen unterliegt und die mechanische Stabilität der Tabletten unzureichend ist. Dies ist insbesondere der Fall wenn der Wirkstoff schlecht preßbar ist.

6

- Auch die schlechte Fließfähigkeit des Wirkstoffes kann dann durch die geringe Menge an formulierter Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon nicht entscheidend verbessert werden. Die Erhöhung des Anteils an Retardierungsmittel verbessert diese
- 5 Eigenschaften, führt dann aber zu einer zu stark retardierten Freisetzung. Das wasserlösliche nicht quellende Polymer beschleunigt die Freisetzung und stabilisiert diese gegen äußere Einflüsse. Auch die Reproduzierbarkeit ist sehr viel besser. Die üblichen Tablettierhilfsstoffe wie Lactose, Calciumphosphate,
- 10 Sorbit, Mannit, mikrokristalline Cellulose oder Stärke sind hierzu nicht oder nicht ausreichend in der Lage. Wahrscheinlich führt eine Wechselwirkung des wasserlöslichen Polymers mit einer formulierten Mischung aus den Polymeren Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon zu der sehr stabilen, preßdruckunabhängigen
- 15 und reproduzierbaren Freisetzung. Auch die Bruchfestigkeit der Tabletten und der Abrieb zeigen ausgezeichnete Werte, oft sogar höher als ohne Zumischung wasserlöslicher Polymere.

- Der Abrieb sollte kleiner 3 %, bevorzugt kleiner 1,5 %, besonders
- 20 bevorzugt kleiner 1 % liegen.

- Wasserlösliche aber quellende, hochviskose Polymere führen überraschenderweise zu einer langsameren Freisetzung. Es wäre zu erwarten gewesen, daß das inerte Gerüst durch das quellende
- 25 Polymer zerstört wird und der Wirkstoff schneller freigesetzt wird. Daß dies nicht eintritt liegt wahrscheinlich an der großen Elastizität der formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon. Die sich in den Poren des Gerüsts bildende hochviskose Lösung aus dem wasserlöslichen, quellenden Polymer
- 30 blockiert diese und verlangsamt so die Diffusion des Wirkstoffes nach außen. Die Freisetzung ist häufig stärker verlangsamt als durch die beiden Komponenten alleine. Es ist eine synergistische Wirkung vorhanden. Hinzu kommt, daß auch die initiale Freisetzung durch eine Gelbildung an der Oberfläche reduziert wird und das
- 35 Freisetzungsprofil dadurch "linearisiert" wird. Die mechanischen Eigenschaften der Tabletten bleiben auf einem sehr hohen Niveau.

- Als wasserlösliche quellende Polymere können eingesetzt werden:
- Alginate, Pektine, Galactomannane, Carrageenane, Dextran,
- 40 Curdlan, Pullulan, Gellan, Chitin, Gelatine, Xanthane, Hemicellulosen, Cellulosederivate wie Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Methylhydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Stärke-
- 45 säure, Polymethacrylsäure, Acrylsäure-Methacrylsäure-Copolymere. Mögliche Salze dieser Stoffe sind ebenfalls eingeschlossen.

Diese Zusatzstoffe werden in Konzentrationen von 1 bis 40 %, bevorzugt von 2 bis 30 % bezogen auf das Tablettengewicht eingesetzt.

- 5 Eine Verstärkung der Retardwirkung kann auch durch feinteilige lipophile Zusatzstoffe erfolgen. Hierbei lagern sich diese Zusatzstoffe in die Poren und Kanäle des Gerüsts aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon und blockieren diese. Es ist wichtig, daß diese Stoffe in kleiner Korngröße eingesetzt werden,
- 10 da sie in grober Form keine bzw. nur eine geringe Wirkung entfalten. Als lipophile Zusatzstoffe können sowohl Polymere als auch niedermolekulare Verbindungen verwendet werden. Bevorzugt sind allerdings die Polymere.
- 15 Zu diesen Zusatzstoffen zählen: Cellulosederivate wie Ethylcellulose, Celluloseacetat, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetatsuccinat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Acrylatester-Methacrylatester-Copolymerisate insbesondere Methylmethacrylat-Ethylacrylat-Copolymere, Ammonio-Methacrylate-Copolymer Typ A und Typ B, Methacrylsäure-Acrylsäureester-Copolymere insbesondere Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymere, Fettalkohole wie Stearylalkohol, Fettsäuren wie Stearinsäure, Fettsäureester und Fettalkoholester, Glyceride, Wachse, Lecithin.
- 25 Diese Zusatzstoffe werden in Konzentrationen von 1 bis 40 %, bevorzugt von 2 bis 30 % bezogen auf das Tablettengesamtgewicht eingesetzt.
- 30 In den erfindungsgemäßen Zubereitungen liegt die formulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon in Konzentrationen von 10 bis 80 %, vorzugsweise von 20 bis 60 % vor.
- 35 Das Verhältnis von Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon in der formulierten Mischung liegt zwischen 6:4 bis 9:1. Nicht in diesem Bereich liegende Verhältnisse zeigen nicht den gewünschten Effekt in Bezug auf Retardierung und mechanische Eigenschaften.
- 40 Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen umfassen orale Darreichungsformen wie Tabletten, Extrudaten, Pellets oder Granulate.

Sie können mittels Direktverpressung, Extrusion, Schmelz-

45 extrusion, Pelletierung oder Kompaktierung hergestellt werden.

8

Auch Trockengranulationsprozesse und Feuchtgranulationsprozesse können verwendet werden.

Kleinere Formlinge wie beispielsweise Pellets oder Mikrotabletten
5 können auch in Kapseln eingebracht werden.

Natürlich können auch weitere übliche Tablettierhilfsstoffe beispielsweise Bindemittel, Streckmittel/Füllstoffe, Sprengmittel, Schmiermittel, Fließmittel, Farbstoffe, Stabilisatoren wie Anti-
10 oxidantien, Netzmittel, Konservierungsmittel, Formentrennmittel, Aromen und Süßstoffe eingesetzt werden.

Als Schmiermittel können Stearate von Aluminium, Calcium, Magnesium und Zinn, sowie Magnesiumsilikat, Silikone und ähnliche
15 verwendet werden.

Fließmittel können beispielsweise sein, Talk oder kolloidales Siliciumdioxid.

20 Bindemittel sind z.B. mikrokristalline Cellulose.

Sprengmittel können sein quervernetztes Polyvinylpyrrolidon oder quervernetzte Natriumcarboxymethylstärke. Stabilisatoren können sein Ascorbinsäure oder Tocopherol.

25 Als Füllstoffe können z.B. anorganische Füllstoffe wie Oxide von Magnesium, Aluminium, Silicium, Titan- oder Calciumcarbonat, Calcium- oder Magnesiumphosphate oder organische Füllstoffe wie Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit zugesetzt werden.

30 Farbstoffe sind z.B. Eisenoxide, Titandioxid, Triphenylmethanfarbstoffe, Azofarbstoffe, Chinolinfarbstoffe, Indigotinfarbstoffe, Carotinoide, um die Darreichungsformen einzufärben, Opakisierungsmittel wie Titandioxid oder Talkum, um die Licht-
35 durchlässigkeit zu erhöhen und um Farbstoffe einzusparen.

Die erfindungsgemäßen Darreichungsformen können jeden Wirkstoff für den eine verzögerte Freisetzung erwünscht ist enthalten.

40 Bevorzugt werden als Wirkstoffe Nahrungsergänzungs- oder Zusatzstoffe, Vitamine, Mineralstoffe oder Spurenelemente, insbesondere bevorzugt aber pharmazeutische Wirkstoffe eingesetzt.

Pharmazeutische Formulierungen der oben genannten Art können
45 durch Verarbeiten der beanspruchten Verbindungen mit pharmazeutischen Wirkstoffen nach herkömmlichen Methoden und unter

Einsatz bekannter und neuer Wirkstoffe erhalten werden. Die Wirkstoffe können dabei aus jedem Indikationsgebiet kommen.

Als Beispiele seien hier die folgenden genannt:

- 5 Benzodiazepine, Antihypertensiva, Vitamine, Cytostatika, Anästhetika, Neuroleptika, Antidepressiva, Antibiotika, Antimykotika, Fungizide, Chemotherapeutika, Urologika, Thrombozytenaggregationshemmer, Sulfonamide, Spasmolytika, Hormone, Immunglobuline, Sera, Schilddrüsentherapeutika, Psychopharmaka, Parkinsonmittel und andere Antihyperkinetika, Ophthalmika, Neuropathiepräparate, Calciumstoffwechselregulatoren, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Lipidsenker, Lebertherapeutika, Koronarmittel, Kardiaka, Immuntherapeutika, regulatorische
- 10 Peptide und ihre Hemmstoffe, Hypnotika, Sedativa, Gynäkologika, Gichtmittel, Fibrinolytika, Enzympräparate und Transportproteine, Enzyminhibitoren, Emetika, Durchblutungsfördernde Mittel, Diuretika, Diagnostika, Corticoide, Cholinergika, Gallenwegstherapeutika, Antiasthmata, Broncholytika, Betarezeptoren-
- 15 blocker, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer, Arteriosklerosemittel, Antiphlogistika, Antikoagulantia, Antihypotonika, Antihypoglykämika, Antihypertonika, Antifibrinolytika, Antiepileptika, Antiemetika, Antidota, Antidiabetika, Antiarrhythmika, Anti-anämika, Antiallergika, Anthelmintika, Analgetika, Analeptika,
- 20 Aldosteronantagonisten, Abmagerungsmittel.

Die Tablettenform kann in weiten Grenzen variiert werden. So sind gewölbte, biplane, runde, kantige Tabletten herstellbar wie auch oblong- oder football-shape-Formen. Die Größe wird nach oben

30 limitiert durch die Schluckbarkeit nach unten durch maschinenbauliche Grenzen. Übliche Tablettengrößen liegen zwischen 1 und 16 mm, vorzugsweise zwischen 2 und 13 mm Durchmesser.

- Daneben lassen sich auch Zwei- oder Mehrschichttabletten herstellen, bei denen eine Schicht die gesamte Dosis an Wirkstoff
- 35 enthält oder zumindest sehr wirkstoffreich ist, während die andere Schicht sehr reich ist an der Kombination Polyvinylacetat-Polyvinylpyrrolidon. Dadurch kann zusätzlich die Wirkstofffreisetzung gezielt beeinflusst werden. Es ist sogar möglich,
- 40 unter Verwendung von zwei oder mehreren Wirkstoffen diese mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten freizusetzen, indem sie völlig oder zum größten Teil getrennt in einzelne Schichten eingearbeitet werden.
- 45 Eine besondere Ausprägung ist die Herstellung von Manteltabletten, bei denen der Kern sehr wirkstoffreich ist bzw. sogar die Gesamtmenge an Wirkstoff enthalten kann, während

10

die Hülle zu einem großen Teil aus der Kombination Polyvinylacetat-Polyvinylpyrrolidon besteht. Dadurch wird eine starke Retardierung erzeugt. Diese Form ist besonders für sehr leicht wasserlösliche Wirkstoffe, die stark retardiert werden sollen, 5 geeignet.

Die erfindungsgemäßen Tabletten können auch durch Schmelzextrusion und anschließende Kalandrierung hergestellt werden.

- 10 Die Tabletten können in üblicher Weise mit einem Filmüberzug versehen werden. Dieses Coating kann wasserlöslich sein, dann dient es lediglich der Verbesserung des optischen Erscheinungsbildes bzw. der Überdeckung eines schlechten Geruches oder Geschmacks, es kann aber auch wasserunlöslich sein und dann zur weiteren
- 15 Verringerung der Wirkstofffreisetzung verwendet werden. Dies ist notwendig, wenn eine sehr lange Wirkdauer angestrebt wird. Prinzipiell sind alle pharmazeutisch zugelassenen Coatingmaterialien einsetzbar, beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat 603 oder 606, Fa. Shin-Etsu), Hydroxy-
- 20 propylcellulose, Ethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Ammoniomethacrylat Copolymer (USP), Methacrylsäure Copolymer Typ C (USP), Butylmethacrylat-2-dimethylaminoethylmethacrylat-methylmethacrylat-Copolymer, Polyvinylacetat, Polyvinylpyrrolidon.
- 25 Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern, ohne sie jedoch darauf zu beschränken.

Beispiel 1

- 30 Coffein-Tabletten mit Copolyvidon (Kollidon®VA 64)

- Tabletttermischung (A) bestehend aus 320 g Coffein und 320 g einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2 (= Kollidon®SR) und 3,2 g Mg-
- 35 Stearat; Tabletttermischung (B) bestehend aus 320 g Coffein und 320 g einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2, 80 g Kollidon®VA 64 (Copolymerisat aus Vinylacetat und Vinylpyrrolidon im Verhältnis 6:4) und 3,6 g Mg-Stearat; Tabletttermischung (C) bestehend aus 320 g
- 40 Coffein und 360 g einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2, 160 g Kollidon®VA 64 und 4,2 g Mg-Stearat;

- Siebung der einzelnen Pulverbestandteile über ein 800 µm -Sieb,
- 45 10-minütiges Vermischen in einem Turbula-Mischer. Die jeweiligen Tabletten (10 mm, rund, biplan mit facettiertem Rand) wurden auf

11

einer Exzenterpresse (Korsch EK0) bei einem Preßdruck von 18kN gepreßt.

- Bestimmung der Bruchfestigkeit mit einem Krämer Tabletten-Tester 5 (HAT-TMB), Friabilität am Erweka Friabilator); Freigabeuntersuchung gemäß USP XXIV-Methode an einem Erweka DT80 Freigabegerät, Paddle-Methode, 50 upm, 0 bis 2 h in 0,08N HCl-Medium, danach Umpufferung auf pH 6,8 mit Phosphatpufferlösung.

10 Tabelle 1: Zusammensetzung der Tablettenchargen [mg]:

Charge:	A	B	C
Coffein	160	160	160
15 Kollidon SR	160	160	180
Kollidon VA64	-	40	80
Mg-Stearat	1,6	2	1,8
Bruchfestigkeit [N]	295	325	> 325
20 Friabilität [%]	0,01	< 0,01	< 0,01

Tabelle 2

Zeit [h]	Wirkstofffreisetzung [%]		
	K.SR 160 mg [A]	K.SR/K.VA 64 160/40 mg [B]	K.SR/K.VA 64 160/80 mg [C]
0	0	0	0
0,5	10,9	15,2	17,5
1	16,9	21,6	22,9
1,5	20,7	25,4	28,0
2,19	24,4	29,5	32,0
3	29,7	35,2	37,8
4	33,9	38,7	41,9
6	40,3	44,8	51,7
8	46,1	51,4	61,0
12	55,8	64,4	74,3
16	64,4	72,7	83,8

- 40 Der Zusatz von Kollidon®VA 64 beschleunigt die Freisetzung und verbessert die mechanischen Eigenschaften.

12

Beispiel 2

Coffein-Tabletten mit Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel® K 100 M)

- 5 Tablettiermischung (A) Vgl. Bsp. 1. Tablettiermischung (D) bestehend aus 320 g Coffein und 320 g einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2 (=Kollidon®SR), 20 g Methocel®K 100M und 3,3 g Mg-Stearat; Tablettiermischung (E) bestehend aus 320 g Coffein und 20 g
- 10 Methocel K 100 M und 1,7 g Mg-Stearat.

- Siebung der einzelnen Pulverbestandteile über ein 800 µm Sieb, 10minütiges Vermischen in einem Turbula-Mischer. Die jeweiligen Tabletten (10 mm, rund, biplan mit facettiertem Rand) wurden auf
- 15 einer Exzenterpresse (Korsch EK0) bei einem Preßdruck von 18kN gepreßt.

- Bestimmung der Bruchfestigkeit mit einem Krämer Tabletten-Tester (HAT-TMB), Friabilität am Erweka Friabilator); Freigabeunter-
- 20 suchung gemäß USP XXIV-Methode an einem Erweka DT80 Freigabe-gerät, Paddle-Methode, 50 upm, 0 bis 2 h in 0,08N HCl-Medium, danach Umpufferung auf pH 6,8 mit Phosphatpufferlösung.

Tabelle 3: Zusammensetzung der Tablettenchargen [mg]:

25

Charge:	A	D	E
Coffein	160	160	160
Kollidon SR	160	160	—
30 Methocel K100M	—	10	10
Mg-Stearat	1,6	1,65	0,85
Bruchfestigkeit [N]	295	305	132
Friabilität [%]	0,01	0,01	0,18

35

40

45

Tabelle 4

		Wirkstofffreisetzung [%]			
5	Zeit [h]	K.SR 160 mg [A]	K.SR/Methocel 160/10 mg [D]	Methocel 10 mg [E]	
	0	0	0	0	
	0,5	9,46	5,0	67,7	
	1	15,19	8,9	88,0	
	10	1,5	18,22	12,5	92,7
	2	22,03	16,1	93,2	
	3	26,61	20,7	94,0	
	4	31,65	25,6	—	
	6	39,27	33,5	—	
	15	8	46,11	38,7	—
	12	58,10	49,5	—	
	16	67,21	56,9	—	

20 Schon ein geringer Zusatz von Methocel® K 100 M führt zu einer verlangsamten Freisetzung bei ausgezeichneten mechanischen Eigenschaften. Tabletten nur mit 10 mg Methocel® K 100 M zeigen keine Retardwirkung.

25 Beispiel 3

Diclofenac-Tabletten mit Hydroxypropylmethylcellulose (Methocel® K 100 M)

Tablettiermischung (F) bestehend aus 200 g Diclofenac-Na und 200 g einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2 (=Kollidon®SR), 6 g Mg-Stearat;
 30 Tablettiermischung (G) bestehend aus 200 g Diclofenac und 200 g einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2, 40 g Methocel® K 100 M und 6,0 g Mg-Stearat;
 35 Tablettiermischung (H) bestehend aus 200 g Diclofenac-Na und 200 g einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2, 100 g Methocel® K 100 M und 6,0 g Mg-Stearat.

40 Tablettiermischung (I) bestehend aus 200 g Diclofenac-Na und 200 g Methocel® K 100 M und 6,0 g Mg-Stearat.

Siebung der einzelnen Pulverbestandteile über ein 800 µm Sieb, 10minütiges Vermischen in einem Turbula-Mischer. Die jeweiligen
 45 Tabletten (8 mm, rund, biplan mit facettiertem Rand) wurden auf

14

einer Rundläuferpresse (Korsch PH 106) bei einem Preßdruck von 10kN gepreßt.

- Bestimmung der Bruchfestigkeit mit einem Krämer Tabletten-Tester 5 (HAT-TMB), Friabilität am Erweka Friabilator); Freigabeuntersuchung gemäß USP XXIV-Methode an einem Erweka DT80 Freigabegerät, Paddle-Methode, 50 upm, 0 bis 16 h in Phosphatpufferlösung pH 6,8.

10 Tabelle 5: Zusammensetzung der Tablettenchargen [mg]:

Charge:	F	G	H	I
Diclofenac-Na	100	100	100	100
Kollidon SR	100	100	100	-
Methocel K100M	-	20	50	100
Mg-Stearat	3	3	3	3
Bruchfestigkeit [N]	218	244	270	106
Friabilität [%]	0,01	0,01	0,01	0,15

20

Tabelle 6

Zeit [h]	Wirkstofffreisetzung [%]			
	K.SR 100 mg [F]	K.SR/Methocel 100/20 (mg) [G]	K.SR/Methocel 100/50 mg [H]	Methocel 100 mg [I]
0	0	0	0	0
0,56	5,4	5,0	3,7	33,2
1	11,5	10,8	9,2	61,5
1,5	18,8	16,1	13,8	77,9
2	27,0	21,8	17,4	87,7
3	37,0	31,7	22,5	89,0
4	49,0	42,0	31,3	92,6
6,12	74,1	63,0	41,0	95,5
8	99,8	80,0	53,3	98,3
12	98,9	92,8	67,0	97,9
16	100,0	97,4	79,8	98,5

- Die Retardwirkung einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon läßt sich durch Methocel® K 100 M steigern, obwohl Methocel® alleine nahezu keine Retardwirkung auf Diclofenac besitzt. Die mechanischen Eigenschaften der Kombination sind besser als die der Einzelkomponenten.

45

15

Beispiel 4

Coffein-Tabletten mit Methylhydroxyethylcellulose (Tylose® M6)

Tablettiermischung (A) Vgl. Bsp. 1. Tablettiermischung (K) bestehend aus 320 g Coffein und 320 g einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2 (= Kollidon® SR), 80 g Tylose® M6 und 3,6 g Mg-Stearat.

Siebung der einzelnen Pulverbestandteile über ein 800 µm Sieb, 10-minütiges Vermischen in einem Turbula-Mischer. Die jeweiligen Tabletten (10 mm, rund, biplan mit facettiertem Rand) wurden auf einer Exzenterpresse (Korsch EK0) bei einem Preßdruck von 18kN gepreßt.

15 Bestimmung der Bruchfestigkeit mit einem Krämer Tabletten-Tester (HAT-TMB), Friabilität am Erweka Friabilator); Freigabeuntersuchung gemäß USP XXIV-Methode an einem Erweka DT80 Freigabegerät, Paddle-Methode, 50 upm, 0 bis 2 h in 0,08N HCl-Medium, danach Umpufferung auf pH 6,8 mit Phosphatpufferlösung.

20

Tabelle 7: Zusammensetzung der Tablettenchargen [mg]:

Charge:	A	K
Coffein	160	160
Kollidon SR	160	160
Tylose M6	-	40
Mg-Stearat	1,6	1,8
Bruchfestigkeit [N]	295	> 350
Friabilität [%]	0,01	< 0,01

35

40

45

Tabelle 8

	Wirkstofffreisetzung [%]	
	K.SR 160 mg [A]	K.SR/Tylose 160/40 mg [K]
5		
	0	0
	0,5	5,7
	1	10,5
10	1,5	14,2
	2	17,2
	3	22,7
	4	27,1
	6	35,2
15	8	40,4
	12	50,7
	16	60,1

Der geringe Zusatz von Tylose verlangsamt die Freisetzung und verbessert deutlich die mechanischen Eigenschaften.

Beispiel 5

Coffein-Tabletten mit Stearinsäure

- 25 Tablettiermischung (A) Vgl. Bsp. 1. Tablettiermischung (L) bestehend aus 320 g Coffein und 320 g einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2 (= Kollidon® SR), 40 g Stearinsäure und 3,6 g Mg-Stearat.
- 30 Siebung der einzelnen Pulverbestandteile über ein 800 µm Sieb, 10minütiges Vermischen in einem Turbula-Mischer. Die jeweiligen Tabletten (10 mm, rund, biplan mit facettiertem Rand) wurden auf einer Exzenterpresse (Korsch EK0) bei einem Preßdruck von 18kN gepreßt.
- 35 Bestimmung der Bruchfestigkeit mit einem Krämer Tabletten-Tester (HAT-TMB), Friabilität am Erweka Friabilator); Freigabeuntersuchung gemäß USP XXIV-Methode an einem Erweka DT80 Freigabegerät, Paddle-Methode, 50 upm, 0 bis 2 h in 0,08N HCl-Medium, danach Umpufferung auf pH 6,8 mit Phosphatpufferlösung.
- 40

Tabelle 9: Zusammensetzung der Tablettenchargen [mg]:

Charge:	A	L
5 Coffein	160	160
Kollidon SR	160	160
Stearinsäure	–	40
Mg-Stearat	1,6	1,8
Bruchfestigkeit [N]	295	274
10 Friabilität [%]	0,01	0,02

Tabelle 10

Zeit [h]	Wirkstofffreisetzung [%]	
	K.SR 160 mg [A]	K.SR/Stearinsäure 160/40 mg [L]
0	0	0
0,5	10,9	7,3
1	16,9	11,5
1,5	20,7	14,8
2	24,4	17,2
3	29,7	21,8
4	33,9	24,7
6	40,3	30,0
8	46,1	34,4
12	55,8	43,4
16	64,4	49,7

- 30 Der geringe Zusatz von Stearinsäure verlangsamt die Freisetzung des Wirkstoffes deutlich.

Beispiel 6

- 35 Propranolol-Tabletten mit Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (Kollicoat® MAE 100 P)

- 40 Tablettiermischung (M) bestehend aus 320 g Propranolol-HCl und 320 g einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2 (= Kollidon® SR),

- und 6,4 g Mg-Stearat; Tablettiermischung (N) bestehend aus 320 g Propranolol-HCl und 320 g einer formulierten Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinylpyrrolidon im Verhältnis 8:2, 80 g Kollicoat® MAE 100 P und 7,2 g Mg-Stearat.

18

Siebung der einzelnen Pulverbestandteile über ein 800 µm Sieb, 10-minütiges Vermischen in einem Turbula-Mischer. Die jeweiligen Tabletten (10 mm, rund, biplan mit facettiertem Rand) wurden auf einer Rundläuferpresse (Korsch PH 106) bei einem Preßdruck von 5 18kN gepreßt.

Bestimmung der Bruchfestigkeit mit einem Krämer Tabletten-Tester (HAT-TMB), Friabilität am Erweka Friabilator); Freigabeuntersuchung gemäß USP XXIV-Methode an einem Erweka DT80 Freigabegerät, Paddle-Methode, 50 upm, 0 bis 2 h in 0,08N HCl-Medium, 10 danach Umpufferung auf pH 6,8 mit Phosphatpufferlösung.

Tabelle 11: Zusammensetzung der Tablettenchargen [mg]:

15	Charge:	M	N
	Propranolol	160	160
	Kollidon SR	160	160
	Kollicoat MAE 100P	-	40
	Mg-Stearat	3,2	3,6
20			
	Bruchfestigkeit [N]	216	271
	Friabilität [%]	0,02	0,02

Tabelle 12

25

		Wirkstofffreisetzung [%]	
	Zeit [h]	K.SR 160 mg [M]	K.SR/K. MAE 160/40 mg [N]
30	0	0	0
	0,5	19,4	10,0
	1	25,3	15,5
	1,5	31,8	18,9
	2	38,0	22,4
35	2,5	41,5	24,6
	3	45,8	26,5
	4	53,9	30,6
	5	59,7	33,4
	6	64,2	34,7
40	7	68,9	36,6
	8	71,8	38,2
	9	74,8	40,4
	10	77,3	41,7
	11	79,4	43,7
45	12	81,8	45,4
	16	86,3	51,7

19

Der Zusatz von Kolliccoat® MAE 100P verbessert die mechanischen Eigenschaften und reduziert die Freisetzung.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Feste orale Darreichungsformen mit retardierter Wirkstoff-
freisetzung und hoher mechanischer Stabilität

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft orale Darreichungsformen
mit retardierter Wirkstofffreisetzung und hoher mechanischer
Stabilität, enthaltend

10

a) einen oder mehrere Wirkstoffe

b) eine formulierte Mischung aus Polyvinylacetat und Polyvinyl-
pyrrolidon

15

c) wasserlösliche Polymere oder nieder- oder hochmolekulare
lipophile Zusatzstoffe

20

d) sowie weiteren, üblichen Hilfsstoffe, sowie deren Verwendung
und Herstellung.

25

30

35

40

45